

INTERRELAȚIILE DINTRE SISTEMUL RENINĂ- ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON ȘI FACTORII DE REGLARE A METABOLISMULUI CALCIU-FOSFORIC

*Petru Cepoida*¹, dr. în med., medic-nefrolog,
*Zinaida Alexa*², dr. în med., medic-
endocrinolog, *Svetlana Sidorenco*², studentă

¹IMSP Spitalul Clinic Republican,

²USMF "Nicolae Testemițanu"

Introducere. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAA) și sistemul de metabolism fosfocalcic (MFC) sunt sisteme hormonale și paracrine importante, funcția cărora este grav afectată de insuficiența renală. Pe parcursul ultimelor decenii, au apărut studii științifice care au demonstrat prezența interrelațiilor complexe între aceste sisteme. Obiectivul acestei lucrări științifice este determinarea prezenței și caracterului acestor interrelații, cu referință specială la implicarea lor în patogeneza și sanogeneza diferitelor aspecte ale bolii cronice de rinichi.

Material și metode. Pentru studiul hormonal au fost selectați 74 de pacienți cu pielonefrită cronică, în vârstă până la 60 de ani: 21 cu pielonefrită cronică a unicolui rinichi și 53 – cu pielonefrită cronică bilaterală. Lotul studiat cuprinde 21 (28,4%) de bărbați și 53 (71,6%) de femei. Toți pacienții au fost spitalizați în secția de nefrologie a IMSP Spitalul Clinic Republican. În cadrul studiului efectuat au fost testate nivelurile sodiului, potasiului, calciului, fosforului în sânge (unomomentan) și în urină (excreție timp de 24 de ore), a fost determinată activitatea reninei plasmatice și concentrația de angiotensină prin metoda radioimună, iar concentrația parathormonului, calcitoninei și aldosteronului – prin metoda ELISA. Revista literaturii se bazează pe un studiu extensiv al literaturii de specialitate. Baza de date „PubMed” a fost analizată prin intermediul formulei de căutare (“chronic kidney disease” OR “chronic renal failure” OR “chronic kidney failure” OR “chronic renal insufficiency”) and (renin OR angiotensin OR aldosterone) and (PTH OR parathormone OR calcitonin OR “vitamin D”). Restricțiile impuse căutării s-au limitat la „Title/Abstract”. În urma căutării au fost depistate 56 de articole, inclusiv 27 reviste de literatură.

Rezultate și discuții. Angiotensina I a fost determinată la 38 de pacienți. Valorile acestui parametru au fost: până la 5 ng/ml – 24 de (63,2%) pacienți, 5-10 ng/ml – la 9 (23,7%) bolnavi, 10-15 ng/ml – la 2 (5,3%) și > 15 ng/ml – la 3 (7,9%) pacienți. Nivelul angiotensinei a corelat direct cu nivelul sodiului plas-

matic și activitatea reninei plasmatice ($p < 0,0001$). Cu nivelul angiotensinei I după incubare a corelat dublul produs calciu-fosforic ($p < 0,01$). Activitatea reninei plasmatice a fost determinată la 38 de pacienți. Valorile acestui parametru au fost normale la 18 (47,4%) bolnavi, mărite – la 12 (31,6%), diminuate – la 8 (21%) pacienți. Există o corelație directă între nivelul sodiului plasmatic ($p < 0,05$). De asemenea, activitatea reninei plasmatice a corelat invers cu eliminarea nictemerală de sodiu ($p < 0,05$). Aldosteronul a fost determinat la 72 de pacienți. Valori normale au fost înregistrate la 14 (19,44%), valori crescute – la 3 (4,17%), nivelul diminuat – la 55 (76,39%) de pacienți. Renina și angiotensina nu au corelat cu concentrația aldosteronului. Concentrația sodiului plasmatic a fost direct dependentă de valorile aldosteronului.

A fost suplimentar evaluată posibilitatea asocierii valorilor crescute ale aldosteronului și CF NYHA ICC: $\chi^2 = 5,35$ și $p = 0,07$. Sodiul în sânge a fost determinat la 74 de pacienți. Valorile normale au fost înregistrate la 66 (89,2%), cele mărite – la 6 (8,1%) pacienți, iar concentrațiile scăzute – la 2 (2,7%) bolnavi. Sodiul în sânge a corelat direct cu IMC sporit ($p < 0,01$), probabil din cauza reținerii lichidului la o parte din pacienți, cu concentrația angiotensinei și cu activitatea reninei plasmatice. Eliminarea nictemerală de sodiu a fost apreciată la 37 de bolnavi. Valorile normale au fost depistate la 4 (10,8%) pacienți, iar eliminarea nictemerală diminuată – la 33 (89,1%) de bolnavi. Potasiul în sânge a fost determinat la 74 de pacienți. Valorile sporite au fost depistate la 9 (12,2%), cele normale – la 64 (86,5%) și hipokaliemia – la 1 (1,3%) pacient. Analiza eliminării nictemerale de potasiu a fost efectuată la 37 de persoane. Valori normale au fost observate la 17 (46%) pacienți, iar valori ce denotă eliminarea diminuată – la 20 (54%) de bolnavi. Eliminarea nictemerală de potasiu a corelat invers cu IMC ($p < 0,05$), cu eliminarea nictemerală de fosfor anorganic, iar direct – cu concentrația calcitoninei și eliminarea nictemerală de sodiu ($p < 0,05$).

Parathormonul (PTH) a fost determinat la 72 de pacienți. Valorile normale au fost depistate la 4 (5,56%), concentrația sporită – la 10 (13,89%) bolnavi, iar nivelul diminuat – la 58 (80,56%). PTH-ul a influențat direct calciul, calciul ionizat și fosfații ($p < 0,05$). Valorile crescute ale PTH-ului au corelat cu valorile diminuate ale calcitoninei ($\chi^2 = 5,6$; $p = 0,06$) și cu valorile sporite ale aldosteronului ($\chi^2 = 7,28$; $p = 0,026$). Calcitonina a fost determinată la 73 de pacienți. Valori normale au fost depistate la 50 (68,5%), cele mărite – la 23 (31,5%) de bolnavi. Calciul în sânge a fost evaluat la 74 de pacienți. Valori normale și diminuate au fost înregistrate la 37 (50%) de pacienți. Calciul a corelat cu nivelul PTH-ului ($p < 0,0001$).

Corelația inversă demonstrează caracterul reactiv al creșterii PTH-ului – cu cât este mai mic nivelul calcemiei, cu atât mai mult crește concentrația PTH-ului. Fosforul anorganic în sânge a avut valori normale la 69 (93,24%) și diminuate – la 5 (6,76%) bolnavi. Au fost depistate corelația inversă cu concentrația calciului în sânge, precum și tendința spre corelație cu PTH ($p=0,11$). Eliminarea nictemerală de calciu a fost evaluată la 37 de pacienți. Valori sporite au fost înregistrate la 1 (2,7%) pacient, valori normale – la 2 (5,4%), valori diminuate – la 34 (91,9%) de bolnavi.

**Corelația dintre parametrii
sistemului renină-angiotensină-aldosteron și
metabolismul calciu-fosforic**

Indicele	RAA	MCF
Angiotensină	$p<0,01$	abs
Activitatea reninei plasmatică	$p<0,01$	abs
Aldosteron	$p<0,05$	abs
Parathormon	abs	$p<0,01$
Calcitonină	abs	abs
Natriul în ser	$p<0,05$	abs
Natriul urinar	$p<0,05$	abs
K sang.	abs	abs
K ur.	abs	abs
Calciul în ser	abs	$p<0,01$
Calciul urinar	abs	$p<0,05$
Fosforul în ser	abs	$p<0,05$
Fosforul urinar	abs	$p<0,05$

Notă: abs – absența corelației.

Am determinat corelație inversă cu concentrația PTH ($p<0,05$). Eliminarea nictemerală de fosfor anorganic a fost evaluată la 22 de pacienți, fiind normală în 12 (55,5%) cazuri, diminuată – la 9 (40,9%) pacienți și sporită – la 1 (4,6%) bolnav.

În ultimul timp au apărut date despre existența legăturilor dintre sistemul renină-angiotensină-aldosteron și cel al metabolismului fosfo-calcic. La pacienții cu hiperparatiroidism primar a fost depistată creșterea activității RAA asociată cu HTA, care dispăreau după paratiroidectomie [1]. Nivelul de aldosteron (poziție culcată) la pacienții cu obezitate corelează cu nivelul de calciu ionizat și cel total din plasmă, activitatea reninei (ortostază) corelează cu nivelul de Mg și PTH [2]. Angiotensina II crește reabsorbția Ca^{2+} și Na^+ la nivelul tubulilor distali și proximali, acționând prin proteinkinaza C [3]. Tilt-testul la pacienții dializați a demonstrat activarea simpaticului și sistemului RAA cu creșterea secundară a PTH și Ca [4].

În experiment, la pacienții sănătoși, cu hiperparatiroidism, cu glomerulonefrită sau ciroză hepatică, creșterea TA provocată de angiotensina II, și nu de noradrenalină, a fost asociată cu sporirea nivelului de

PTH [5]. PTH și nivelul calciului plasmatic stimulează eliberarea reninei [6]. Excreția de calciu corelează direct, iar nivelul lui plasmatic invers cu TA și filtrația glomerulară la persoane sănătoase, cu nefropatia gravidelor și cu HTA esențială; corelații similare au fost depistate pentru sistemul RAA [7] și pot fi corijate prin administrarea vitaminei D_3 [8]. PTH corelează cu toți parametrii capilaroscopici în HTA esențială [9]. Nivelul PTH (după toate ajustările) are o corelație mai semnificativă cu indicele masei ventriculului stâng, în comparație cu sistemul RAA și nivelul TA; în același timp, catecolaminele nu au arătat legături corelative cu acest parametru [10].

Proteina asociată cu genul PTH-ului reprezintă factorul mitogenic pentru celulele renale după IRA [11], iar expresia genului PTH-ului este activizată de IRA, indiferent de cauza primară, și mediată prin activarea sistemului RAA [12]. Această acțiune este realizată prin receptorii citosolici și perinucleari ai angiotensinei II, proteinkinază reglată din exterior cu creșterea sinergică a sintetizării cAMP [12]. Totodată, unele căi de acțiune a PTH-ului și angiotensinei sunt similare: stimularea ERK1/2, activarea PKC/PKA, iar altele sunt opuse: PTH inhibă $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ -ază, iar angiotensina II o activează prin receptorii AT1 și o inhibă prin receptorii AT2 [13].

Concluzii. Studiul efectuat nu a demonstrat existența corelațiilor directe sau inverse statistic semnificative între parametrii investigați ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron și ai metabolismului fosfo-calcic la pacienții cu pielonefrită cronică, complicată cu insuficiență renală cronică de diferite grade. În același timp, astfel de relații pot fi relativ ușor mascate de intervenția altor factori, inclusiv: dereglările absorbției și excreției electroliților, prezența intoxicației uremice, modificările echilibrului acido-bazic.

Bibliografie selectivă

1. Kovacs L. *Hormonal interactions of parathormone and calcium metabolism*. In: Orv. Hetil., 2003, 144(1), p. 3-12.
2. Ozata M., Durmus O., Yilmaz M.I. et al. *The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and its relation with calcium homeostasis in male obesity*. In: Med. Sci. Monit., 2002, 8(6), p. CR430-434.
3. Charbonneau A., Leclerc M., Brunette M.G. *Effect of angiotensin II on calcium reabsorption by the luminal membranes of the nephron*. In: Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2001, 280(6), p. E928-936.
4. Mallamaci F., Zoccali C., Messineo L. et al. *The influence of volume depletion and central hypovolemia on the plasma concentration of parathyroid hormone in dialysis patients*. In: J. Am. Soc. Nephrol., 1997, 8(10), p. 1574-1578.

5. Jespersen B., Fogh-Andersen N., Brock A., *Parathyroid hormone in blood pressure and volume homeostasis in healthy subjects, hyperparathyroidism, liver cirrhosis and glomerulonephritis*. In: Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1994, 54 (7), p. 531-541.
6. Saussine C., Massfelder T. et al. *Renin stimulating properties of parathyroid hormone-related peptide in the isolated perfused rat kidney*. In: Kidney Int., 1993, 44(4), p.764-773.
7. Zoccali C., Mallamaci F., Postorino M. et al. *Hyperfiltration and calcium metabolism in essential hypertension*. In: Am. J. Hypertens., 1991 4(12 Pt 1), p. 944-950.
8. Soro S., Cocca A., Pasanisi F. et al. *The effects of nifedipine on sodium and calcium metabolism in hypertensive patients: a chronic study*. In: J. Clin. Pharmacol., 1990, 30, p. 133-137.
9. Duprez D., De Buyzere M., De Backer T. et al. *Influence of nonhemodynamic factors on the microcirculation in moderate arterial essential hypertension*. In: Am. J. Hypertens. 1991, 4(11), p. 885-889.
10. Bauwens F.R., Duprez D.A. et al., *Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension*. In: Am. J. Cardiol. 1991, 1;68(9), p. 925-929.
11. Fiaschi-Taesch N.M., Santos S., Reddy V. et al. *Prevention of acute ischemic renal failure by targeted delivery of growth factors to the proximal tubule in transgenic mice: the efficacy of parathyroid hormone-related protein and hepatocyte growth factor*. In: J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15(1), p. 112-125.
12. Ortega A., Ramila D. et al. *Role of the renin-angiotensin system on the parathyroid hormone-related protein overexpression induced by nephrotoxic acute renal failure in the rat*. In: J. Am. Soc. Nephrol. 2005, 16(4), p. 939-949.
13. Hakam A.C., Hussain T. *Angiotensin II AT2 receptors inhibit proximal tubular Na⁺-K⁺-ATPase activity via a NO/ cGMP-dependent pathway*. In: Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2006, 290(6), p. F1430-1436.

Rezumat

A fost efectuat un studiu transversal al 74 de pacienți cu pielonefrită cronică, complicată cu diferite grade de insuficiență renală cronică, privind modificările indicilor biologici, ce caracterizează activitatea sistemului de renină-angiotensină-aldosteron și de metabolism calciu-fosforic, în căutarea interrelațiilor posibile dintre aceste sisteme. Studiul efectuat nu a demonstrat existența corelațiilor directe sau inverse statistic semnificative între parametrii investigați ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron și ai metabolismului fosfo-calcic la pacienții cu pielonefrită cronică, complicată cu insuficiență renală cronică de diferite grade.

Summary

There was performed a transversal study of 74 patients with chronic pyelonephritis complicated with different grades of the chronic renal failure aiming on the evaluation of biological indices, that characterize the activity of

renin-angiotensin-aldosterone system and the the system of regulation of the phosphorus-calcium metabolism. No direct or inverse correlations between these systems' indices were determined in the studied group of patients.

Резюме

Было проведено трансверсальное исследование 74 пациентов с хроническим пиелонефритом, осложнённым различными стадиями почечной недостаточности, с изучением изменений биологических показателей, которые характеризуют активность системы ренин-ангиотензин-альдостерон и регуляции кальций-фосфорного метаболизма. Целью данной работы было определение возможных корреляций между этими регуляторными системами. Выполненное исследование не нашло признаков статистически достоверного взаимодействия между системами ренин-ангиотензин-альдостерон и регуляции кальций-фосфорного метаболизма у данной группы пациентов.

GUȘA DIFUZĂ TOXICĂ LA PERSOANELE VÂRSTNICE (CAZ CLINIC)

Veronica Gonța¹, secundar clinic,
Zinaida Alexa¹, dr. în med., medic-
endocrinolog, **Natalia Gaibu**², șef secție
¹USMF „Nicolae Testemițanu”;
²IMSP Spitalul Clinic Republican

Introducere. Patologia tiroidiană are o frecvență de 2 ori mai mare la vârstnici comparativ cu alte grupe de vârstă, 9% din persoanele peste 65 de ani spitalizate având tablou clinic manifest de disfuncție tiroidiană [2]. Disfuncția tiroidiană frecvent scapă examenului clinic, deoarece simptomatologia fie este mascată, fie minimizează modificările organismului asociate procesului de îmbătrânire. Riscul disfuncției tiroidiene subclinice și al modificărilor structurale tiroidiene (noduli tiroidieni) crește odată cu vârsta. În zonele ioddeficitare crește morbiditatea la vârstnici prin autonomie funcțională tiroidiană. Tratamentul bolilor tiroidiene la această categorie este deseori problematic, din cauza patologiei asociate. Frecvența hipertiroidiei la vârstnici este de 2%, iar a hipotiroidiei – de 6% [1, 2, 7]. Aproximativ 5% din populația peste 60 de ani are o suferință legată de glanda tiroidă [2].

Dacă în trecut hipertiroidia era asociată frecvent adultului tânăr, în special de sex feminin, astăzi este considerată o afecțiune frecventă și la vârstnic. Prevalența hipertiroidiei are valori cuprinse între 0,5 și